

ПОЛИЭНДОКРИННЫЙ СИНДРОМ 2 ТИПА (СИНДРОМ ШМИДТА)

Коряк В.В., к.мед.н. Пасиешвили Т.М., Малинин Д.А.

Учебно-научный медицинский комплекс «Университетская клиника»
Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины

Введение.

В последние годы отмечается рост заболеваемости эндокринной системы, что связывают со значительным увеличением болезней аутоиммунной природы. Все органы эндокринной системы могут подвергаться аутоиммунному воспалению с исходом в нарушение структуры и функции железы, которое в свою очередь приводит чаще к дефициту, реже к избыточной секреции гормонов. Часто встречается сочетанное аутоиммунное поражение нескольких эндокринных органов. Вместе с тем аутоиммунные эндокринопатии могут наблюдаться в сочетании с аутоиммунным заболеванием других органов и систем. Возникающий так называемый аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС) или синдромом полигландулярной недостаточности - полиорганное заболевание, характеризующееся наличием патологического процесса сразу в нескольких эндокринных железах, в результате их первичного аутоиммунного поражения, в сочетании с поражением других органов.

Термин «аутоиммунный полигландулярный синдром» был введен впервые в 1980 г. М.Нойфельдом, который определил АПГС 2-го типа как сочетание надпочечниковой недостаточности с аутоиммунным тиреоидитом и/или сахарным диабетом 1 типа при отсутствии гипопаратиреоза и хронического грибкового поражения кожи и слизистых оболочек.

Частота встречаемости данного заболевания невысокая: 1 случай на 10 млн. в популяции, и очень варьирует в разных этнических группах. Существует определенная зависимость от пола и возраста: в 8 раз чаще встречается у лиц женского пола, впервые проявляется, как правило, в возрасте 15-40 лет, а также типа полигландулярного синдрома. Чаще АПГС-2 встречается спорадически, но также может иметь семейный характер наследования.

Классификация аутоиммунных полиэндокринных синдромов, предложенная М.Нойфелдом и Р.М.Близзардом (Neufeld and Blizzard) в 1980 году, основывалась сугубо на клинических проявлениях. В зависимости от наличия или отсутствия болезни Аддисона (первичной надпочечниковой недостаточности) синдромы подразделялись на 2 и 3 типы, а к АПГС 1 типа было отнесено редкое и своеобразное заболевание с хроническим кандидозом кожи и слизистых, надпочечниковой недостаточностью и гипопаратиреозом. Т.е. в основе деления на типы лежат генетические, иммунологические и клинические особенности заболеваний.

За прошедшие 35 лет классификация Нойфелда дополнилась еще несколькими типами аутоиммунных полиэндокринных синдромов на основании более детального клинического разделения.

Наиболее распространенным вариантом АПГС считается 2-й тип заболевания, который характеризуется поражением эндокринных желез с развитием первичного гипокортицизма, первичного гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета 1-го типа (СД-1), первичного гипогонадизма, миастении и стеатореи.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа ассоциирован с HLA-гаплотипом (антигенами DR3, DR4, DR5, B8, Dw3). В 1997 году был идентифицирован ген (21q22.3) AIRE, мутации в котором приводят к этому заболеванию. Т.е. вероятно, что механизм развития АПГС-2 связан с аномальной экспрессией антигенов HLA-системы на клеточных мембранах желез внутренней секреции, которая запускается под воздействием каких-либо внешних факторов.

Наиболее частым вариантом АПГС-2 является синдром Шмидта В.М. (Schmidt V.), который впервые в 1926 году описал данный симптомокомплекс.

Этиология аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа неизвестна. Однако при этих заболеваниях всегда выявляются определенные иммуногенные и иммунологические проявления, имеющие отношение к

патогенезу основных компонентов заболевания. Очевидно, его пусковым механизмом является аномальная экспрессия антигенов системы HLA на клеточных мембранах эндокринных желез. Обусловленная HLA предрасположенность к аутоиммунному полигландулярному синдрому реализуется под влиянием каких-то внешних факторов. Все заболевания, встречаемые в комбинации при АПГС II типа, связаны главным образом с антигеном гистосовместимости HLA-B8. Наследуемость заболевания часто связана с переходом от поколения к поколению общего гаплотипа HLA-A1, B8. Даже у больных с симптомами нарушения функции 1—2 желез внутренней секреции в крови могут обнаруживаться органоспецифические антитела, в том числе и к антигенам тех органов, которые вовлечены в патологический процесс, но клинические проявления его не выявляются. Одна из самых популярных гипотез его формирования — отсутствие иммунологической толерантности к белкам органа-мишени специфических клонов Т-лимфоцитов CD4+. Клетки таких клонов продуцируют цитокины, приводящие к аутоиммунному воспалению и разрушению органа.

Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются симптомы хронической недостаточности коры надпочечников (ХНН) в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, реже — диффузный токсический зоб). У 50–70% пациентов с АПС-2 выявляются антитиреоидные аутоантитела, у 10–20% — аутоантитела к клеткам островков Лангерганса, у 8–15% — аутоантитела к различным антигенам коры надпочечников.

В настоящее время описано большое число заболеваний, которые могут встречаться в рамках АПГС-2. Помимо двух обязательных аутоиммунных эндокринных заболеваний, у пациентов нередко диагностируют СД 1 типа (40–50%), первичный гипогонадизм (20–30%), миастению (20–30%), витилиго (15–25%), целиакию, аутоиммунный гастрит, алопецию, синдром мышечной скованности, серозиты, тимому.

АПГС-2 манифестирует, как правило, в зрелом возрасте (пик в 30 лет), чаще всего клиникой первичной ХНН. Другие составляющие (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа) присоединяются в среднем через 5-7 лет, хотя разрыв между началом заболеваний может быть и более продолжительным. При ХНН аутоиммунного генеза более чем у 45% больных развивается второе аутоиммунное заболевание. Множественные эндокринопатии взаимно отягощают друг друга и утяжеляют течение заболевания.

Лабораторно-инструментальные исследования являются очень важным компонентом в диагностике полиэндокринного синдрома, так как непосредственно подтверждают наличие гормональных изменений. Оценка уровня кальция, фосфора и паратгормона в плазме крови проводится для диагностики гипопаратиреоза. Уровень калия и натрия, кортизола и АКТГ в крови помогает в диагностике надпочечниковой недостаточности. Уровень сахара крови, гликозилированного гемоглобина и результаты глюкозотолерантного теста подтверждают присоединение сахарного диабета. Для подтверждения аутоиммунной природы заболевания определяют наличие аутоантител к органам-мишеням. Молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая выявить мутировавший ген, может помочь в постановке диагноза, как на этапе клинических проявлений, так и в выявлении заболевания до проявления его симптомов, например, у родственников заболевших.

Инструментальные исследования включают УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза (у женщин) и мошонки у мужчин, ЭхоКГ, КТ надпочечников. При наличии показаний проводятся консультации узких специалистов.

Приводим клинический случай.

Пациентка Н., 19 лет, поступила в эндокринологическое отделение (метаболических расстройств) УНМК «Университетская клиника» ХНМУ 05.12.17 г. с жалобами на нестабильные цифры гликемии (от 5,5 ммоль/л до

27.8 ммоль/л), склонность к кетоацидозу (с июня 2017 года неоднократно находилась на лечении в токсикологическом отделении ГКБ№2), учащенное сердцебиение, снижение памяти и внимания, выраженную отечность конечностей, лица и поясничной области, сухость во рту, зуд кожных покровов.

Анамнез заболевания

С 5 лет (2004 г) наблюдается по поводу СД 1-го типа. Диагноз был установлен в стадии декомпенсации и кетоацидоза. С момента заболевания на инсулинотерапии. Наблюдается у эндокринолога по месту жительства. Последняя госпитализация в ХГКБ №2 с 25.11.17 по 01.12.17. Выписана по настоянию в неудовлетворительном состоянии: отмечала общую слабость, отечность. Через 4 дня после выписки из стационара состояние резко ухудшилось, когда появились вышеперечисленные жалобы. В стационар доставлена бригадой СМП.

При поступлении схема инсулинотерапии соответствует: 10 ед. Новорапида + 10 ед. Левемерила (перед завтраком). Новорапид 10 ед.(перед обедом, ужином); 10 ед. Левемира (перед сном в 22.00).

Анамнез жизни

Родилась от второй нормально протекавшей беременности. Старший брат и брат-близнец – здоровы. Масса тела при рождении 3 кг; на грудном вскармливании находилась до 6 месяцев. В детстве – простудные заболевания.

В 5 лет – СД 1-й тип, с 17 лет – АИТ, гипотиреоз.

Наследственность по заболеваниям эндокринной системы неотягощена. Вредные привычки отрицает. Месячные отсутствуют.

Данные осмотра и физикального исследования

Общее состояние средней степени тяжести. Пониженного питания: рост 155 см, вес 42 кг; ИМТ=17,4 кг/м². Адекватна, спокойна. В позе Ромберга устойчива. Сознание ясное. Положение активное. Температура тела 36,6. Кожные покровы бледные сухие; лицо одутловато. Периферические

лимфоузлы не увеличены. Язык влажный, чистый. Над легкими перкуторно - легочной звук, аускультативно – резко ослабленное дыхание в нижних отделах правого легкого. ЧДД - 14 в мин. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 90/60 мм. рт. ст. , PS - 75 уд. в 1 мин., удовлетворительных качеств. Живот умеренно вздут, при пальпации мягкий. Печень выступает из-под края реберной дуги на 6-7см, чувствительная при пальпации; поверхность ее гладкая, край закруглен. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Голени пастозны. Стул, диурез контролирует.

Данные лабораторного и инструментального исследования

КАК: Нв - 123 г/л, Эр.- $4,8 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП- 0,9; Л.- $7,3 \cdot 10^9$ /л; Эоз.-1% , П.- 2%, С- 60% , Лимф.- 32% , М.-5% , СОЭ- 15 мм/час .

КАМ: уд. вес- 1034 г/мл, белок - не найден, сахар- 111,21, эпит. перех.- местами, микроскопия – Л- 2-4 экз. в п./зр., слизь – умерен. к-во; кетоновые тела (++++)

Биохимический анализ крови: общ. белок –59,7 г/л, СРБ – отриц., сахар крови –15,0 ммоль/л., холестерин – 4,15 ммоль/л; β-липопротеиды – 54,0 ед., билирубин общ.- 17,74 мкмоль/л , прямой – 4,1, непрямой – 13,43; АСТ –0,24 ммоль/л., АЛТ – 0,30 ммоль/л., тимоловая проба - 2,5 ед., креатинин - 0,081 ммоль/л, мочевины - 7,5 ммоль/л., мочевины к-та- 0,403 мкр.м.ч., амилаза- 5,70 мг/с.л.

ТТГ - 3,2 мкМЕ/мл; гликемический профиль – 1,5; 3,0; 4,5; 9,8; 3,4 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин -10,4 (№ 3,5-7,0).

Рентгенография ОГК: Правосторонняя инфильтративная пневмония в нижней доле.

УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки выраженной гепатомегалии, диффузных изменений печени (возможно гепатоз), поджелудочной железы. Диффузные изменения почек на фоне основного заболевания.

ЭКГ – патологии не выявлено.

Клинический диагноз: Полигландулярная дисфункция: в виде сахарного диабета I типа, тяжелой формы, лабильного течения, со склонностью к кетоацидозу. Синдром Нобекура. Диабетическая полинейропатия, нейросенсорная форма. Аутоимунный тиреоидит, диффузный зоб I степени. Гипотиреоз средней тяжести в стадии декомпенсации (клинически). Энцефалопатия с ликворной гипертензией, астеническим синдромом. Дисметаболическая кардиомиопатия. СН I ф.к. Негоспитальная правосторонняя очаговая нижнедолевая пневмония III клин. группа.

Лечение: инсулинотерапия, ксилат, тиатриазолин, витаксон, гептор, эуфилин, L- тироксин, цефтриаксон, амброксол.

Резюме.

Обращает на себя внимание появление отеков нижних конечностей, которые молниеносно распространились до нижней трети живота. Появление данных отеков позволило высказать предположение о нарастании диабетической нефропатии. Однако, несмотря на применение мочегонных препаратов на фоне инсулинотерапии не позволило достичь клинического эффекта. Состояние пациентки не имело положительной динамики. Было принято решение назначить прием L- тироксина, на фоне которого произошел регресс отечного синдрома.

Развитие данного заболевания с учетом возраста больной и клинической симптоматики (сахарный диабет 1-го типа, АИТ с явлениями гипотиреоза, аменорея) соответствует полиэндокринному синдрому 2 типа. В отличие от классического варианта синдрома Шмидта у нашей пациентки нет проявлений поражения надпочечников. Лечение гипотиреоза не проводилось в течение года (достигнув компенсации заболевания, пациентка самостоятельно прекратила прием L-тироксина). Во время госпитализации накануне поступления в университетскую клинику не была проведена коррекция терапии заболевания щитовидной железы, а также не установлена пневмония, что привело к ухудшению состояния больной.

При поступлении в стационар отказывалась от повторного рентгенологического исследования, т.к. при пребывании в предыдущем медицинском учреждении при проведении флюорографии изменения выявлены не были. Только тяжесть состояния больной (появление одышки и ощущения неполного вдоха), которую невозможно было объяснить декомпенсацией углеводного обмена и функции щитовидной железы, а также наличие аускультативных данных, позволили настоять на повторном обследовании. Проведенное рентгенологическое исследование позволило установить очаговую пневмонию.

В течение первых 2-3 суток пребывания в стационаре на фоне адекватной терапии отмечено исчезновение отека, уменьшение слабости. К моменту выписки из стационара достигнута компенсация функции щитовидной железы и углеводного обмена, разрешилась пневмония.

Пациентке показана пожизненная заместительная гормональная терапия (инсулин, L-тироксин) под контролем содержания ТТГ и показателей углеводного обмена. Их коррекция и эффективность будет определять качество жизни пациентки. Длительный прогноз по данным нозологическим формам предсказать сложно, что обусловлено не только тяжестью полиэндокринного синдрома как такового, но и неадекватным отношением самой пациентки к регулярности проведения терапии.